·论著·

多发性硬化症与自身免疫性甲状腺疾病的关系研究

张书岑，徐积兄*

330000 江西省南昌市，南昌大学第一附属医院内分泌代谢科
*通信作者：徐积兄，主任医师/教授/博士生导师；E-mail：xujixiong@163.com

【摘要】 **背景** 根据现有的观察性研究结果，多发性硬化症（MS）与自身免疫性甲状腺疾病（AITD）的发病风险之间存在潜在关联，但结果仍存在争议。**目的** 旨在采用孟德尔随机化（MR）方法评估 MS 与 AITD 之间的因果关系。**方法** 在本研究中，使用了全基因组关联研究（GWAS）汇总 MS（病例组 =47 429，对照组 =68 374）、自身免疫性甲状腺功能亢进症（病例组 =1 991，对照组 =305 175）、Graves 病（病例数 =3 176，对照数 =409 005）和自身免疫性甲状腺炎（病例数 =539，对照数 =349 717）的数据，使用了双向 MR 分析来评估可能的潜在因果关系，MR 分析主要采用了随机效应逆方差加权法，辅以 MR-Egger 回归法、加权中位数法、加权模型以及校正最大似然法 - 多效性分析、稳健校正轮廓评分和去偏反方差加权法等新的 MR 分析方法。此外，还使用了敏感性检验来确保结果的稳健性，如 Cochran *Q* 检验、MR-Presso、MR-Egger 回归和留一法检验。**结果** MR 结果显示 MS 与自身免疫性甲状腺炎存在因果关联（*OR*=1.144，95%*CI*=1.029~1.272，*P*=0.013，PFDR=0.039），遗传预测的 MS 可能会使自身免疫性甲状腺炎的风险增加 14%，经错误发现率矫正后的结果一致，且结果无异质性（Q-pval=0.356）和水平多效性（*P*=0.359），留一分析没有显示任何异常单核苷酸多态性值，且 Outlier-corrected 分析结果显示未检测到离群值。反向 MR 分析显示 AITD 与 MS 之间不存在显著的因果关联。**结论** MS 患者发生自身免疫性甲状腺炎的风险增高，但与自身免疫性甲状腺功能亢进症和 Graves 病的发病风险无明显关联。

【关键词】 多发性硬化；甲状腺疾病；自身免疫性甲状腺疾病；孟德尔随机化分析；因果关系
【中图分类号】 R 744.51 R 581 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0395

A Study of the Relationship between Multiple Sclerosis and Autoimmune Thyroid Disease

*ZHANG Shucen，XU Jixiong**

Department of Endocrinology and Metabolism，the First Affiliated Hospital of Nanchang University，Nanchang 330000，China
**Corresponding author：XU Jixiong，Chief physician/Professor/Doctoral supervisor；E-mail：xujixiong@163.com*

【Abstract】 **Background** Based on existing observational study results，there is a potential association between the risk of developing multiple sclerosis（MS）and autoimmune thyroid disease（AITD），but the findings are still controversial. **Objective** This study aims to use the Mendelian randomization（MR）method to assess the causal relationship between MS and AITD. **Methods** In this study，data from genome-wide association studies（GWAS）were used to summarize MS（case number=47 429，control number=68 374），autoimmune hyperthyroidism（case number=1 991，control number=305 175），Graves' disease（case number=3 176，control number=409 005），and autoimmune thyroiditis（case number=539，control number=349 717）. A bidirectional MR analysis was used to evaluate the potential causal relationship. The MR analysis mainly used the random effects inverse variance weighted method，supplemented by new MR analysis methods such as MR-Egger regression，weighted median method，weighted model，corrected maximum likelihood method-pleiotropy analysis，robust corrected profile score，and debiased inverse variance weighted method. In addition，sensitivity tests，such as Cochran Q test，MR-Presso，MR-Egger regression，and leave-one-out test，were used to ensure the robustness of the results. **Results** The MR results showed a causal association between MS and autoimmune thyroiditis（*OR*=1.144，95%*CI*=1.029~1.272，

基金项目：江西省自然科学基金资助项目（20224ACB206010）
引用本文：张书岑，徐积兄. 多发性硬化症与自身免疫性甲状腺疾病的关系研究［J］. 中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0395.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
ZHANG S C，XU J X. A study of the relationship between multiple sclerosis and autoimmune thyroid disease［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］.

P=0.013，PFDR=0.039），indicating that genetically predicted MS may increase the risk of autoimmune thyroiditis by 14%. The results were consistent after correction for false discovery rate ，and there was no heterogeneity（Q-pval=0.356）and horizontal pleiotropy（P=0.359）. The leave-one-out analysis did not show any abnormal SNP values，and the Outlier-corrected analysis results showed no outliers detected. The reverse MR analysis showed no significant causal association between AITD and MS. **Conclusion** The risk of autoimmune thyroiditis in MS patients is increased，but there is no obvious association with the risk of developing autoimmune hyperthyroidism and Graves' disease.

【Key words】 Multiple sclerosis；Thyroid diseases；Autoimmune thyroid diseases；Mendelian randomization analysis；Causation

自身免疫性疾病是一组包括了 100 多种病理变化的异质性疾病，该疾病的特点是慢性、重叠现象、免疫系统的过度激活以及炎症反应。其中，自身免疫性甲状腺疾病（autoimmune thyroid diseases，AITD）为较常见的器官特异性自身免疫性疾病[1-3]。

AITD 是获得性甲状腺功能障碍最常见的病因。报告显示，近年来 AITD 的患病率不断增加，在人群中可达到 5%，且女性的患病率比男性高 5~10 倍[4]。AITD 的发病机制尚未完全阐明，免疫耐受丧失、淋巴细胞的浸润与活化、自身抗体的合成与分泌以及高炎症负荷和细胞凋亡的细胞免疫反应是主要机制[5-6]。随着遗传学研究的进展，人们普遍认为 AITD 是基于遗传易感性和多种环境因素影响下的结果，包括了表观遗传的调控机制[7]。AITD 谱系主要包括了 Graves 病（Graves' disease，GD）和桥本甲状腺炎（hashimoto's thyroiditis，HT），HT 是最常见的自身免疫性甲状腺炎（autoimmune thyroiditis，AIT），约占 AITD 患者的 30%，免疫炎症反应和细胞凋亡可导致甲状腺组织破坏而出现甲状腺功能减退[8]。GD 是甲状腺功能亢进症中最常见的一种形式，其针对促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）受体的自身抗体会促进甲状腺激素的合成和甲状腺细胞增殖，导致甲状腺肿、甲状腺功能亢进、眼病和皮肤病[9]。AITD 与其他器官特异性（多腺体自身免疫综合征）或全身性自身免疫性疾病（干燥综合征、系统性红斑狼疮、系统性硬化症等）存在关联，亦可增加甲状腺癌的发病风险。AITD 在育龄妇女中普遍存在，且与不良生育和妊娠结局相关。

多发性硬化症（multiple sclerosis，MS）是一种慢性的、主要由自身免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病，可引起中枢神经系统急性炎症性病变和慢性炎症，是引起全球青壮年非创伤性神经系统残疾最重要的病因[10]。随着危险因素暴露程度的变化、诊断标准和医疗保健系统的改进，MS 的发病率和患病率在全球范围内不断增加，在欧洲及中东地区的上升趋势更加明显[11]。在挪威，近 60 年年均发病率显著增加，从 2.1/10 万上升到 14.4/10 万；2005—2017 年，女性患病率从 17.1/10 万增加到 23.2/10 万，而男性的患病率从 10.3/10 万下降至 5.9/10 万。在芬兰、意大利、伊朗等国家近 20 年的发病率较前增加 4~10 倍。而瑞典、美国、加拿大等地的流行病学研究显示其发病率没有明显增加。MS 的确切病因尚不完全清楚，遗传和环境因素在其发病机制中起重要作用[12]。T 淋巴细胞主导的自身免疫反应攻击髓鞘，累及脊髓、视神经、脑干、脑室周围白质等部位，可导致视力异常、肢体运动障碍和共济失调等临床症状。MS 中自身免疫反应的确切触发机制尚未完全阐明，有研究表明，骨髓异常髓系增生可驱动 MS 进展[13]。

MS 可与多种自身免疫性疾病共存，包括 AITD、1 型糖尿病、炎症性肠病、牛皮癣、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮[14-16]。这可能是由于自身免疫的遗传易感性和重叠的发病机制所致[17]。随着新疗法的出现，增加了自身免疫性疾病的发病风险，了解 MS 与这些自身免疫性疾病的关系越来越重要。荟萃分析研究表明 MS 患者的 AITD 患病率高于对照组，抗甲状腺抗体的阳性率也高于人群，一些研究记录了 MS 患者发生 AIT 的倾向更高[18]。然而，报告的结果缺乏一致性，一些研究表明 MS 与 AITD 之间没有临床关联，并且根据性别调整数据时，未发现两者之间的显著影响[19]。虽然 MS 与 AITD 之间的关系已有多项研究，但两者之间的关系仍然是个持续争议的话题，且观察性研究易受到混杂因素的影响存在偏倚，可能难以控制和操纵变量以及很难确定因果关系，甚至可能出现反向因果关系，从而需要更广泛和系统的研究来充分确定这些疾病之间的因果关系。

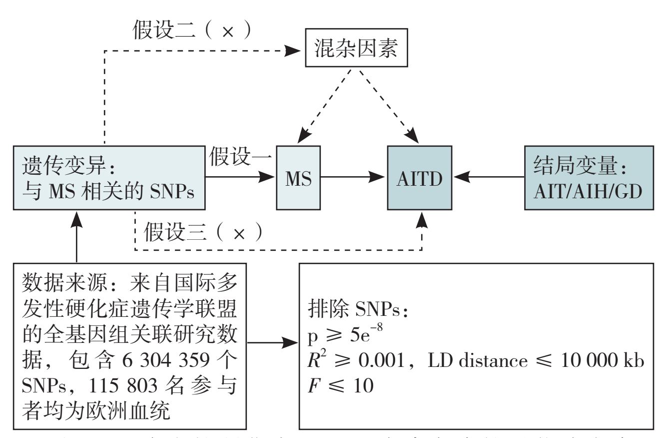
孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）研究是近年来流行起来的一种遗传流行病学研究方法，其通过引入工具变量的概念，将单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNPs）等遗传变异作为待研究暴露因素的工具变量（instrumental variable，IV），从而对给定的暴露和结局做出因果推断。由于等位基因被随机分配给子代，因此混杂因素不会对由 MR 研究所得的因果关联估计产生影响；由于基因是在出生前就被确定的，疾病不能对基因产生影响，因此可以减轻观察性流行病学研究中容易受到的反向因果关系和混杂因素的影响[20]。双向 MR 是基础 MR 的延伸，从两个方向研究暴露和结局相关性，为因果关系提供了更高水平的

证据。本研究利用双向双样本 MR 来评估 MS 和 AITD 之间的因果关系，包括自身免疫性甲状腺功能亢进症（autoimmune hyperthyroidism，AIH）、GD 和 AIT。

1 材料和方法

1.1 研究设计和 MR 假设

暴露因素和结局变量分别来自两个不同的数据集。在本研究中，MS 的数据集来自国际多发性硬化症遗传学联盟（International Multiple Sclerosis Genetics Consortium，IMSGC），而 AIT、AIH 和 GD 的数据集来自芬兰数据库 FinnGen。这种方法有助于避免样本重叠问题、水平多效性和弱仪器偏差[21]。获得全基因组关联研究（genome-wide association studies，GWAS）汇总统计数据以提取显著的 SNPs，作为 MS 和 AITD 的遗传工具变量。首先，本研究将 MS 作为暴露因素，将 AITD 作为结局变量，以确定其在抑制或促进 AITD 发病方面的潜在作用。然后以 AITD 作为暴露因素，以 MS 作为结局变量进行反向 MR 分析，评估 AITD 与 MS 之间的相互影响。MR 分析基于三个基本假设：（1）相关性假设，SNPs 与暴露因素密切相关。（2）独立性假设，SNPs 与混杂因素无关。（3）排除性假设，SNPs 不能通过暴露因素以外的途径影响结局变量[22-23]。MR 基本假设示意图见图 1。



注：MS=多发性硬化症，AITD=自身免疫性甲状腺疾病，AIT=自身免疫性甲状腺炎，AIH=自身免疫性甲状腺功能亢进症，GD=Graves 病，SNPs=单核苷酸多态性。

图 1 MR 基本假设示意图

Figure 1 Schematic diagram of Mendelian randomization's three basic hypotheses

1.2 数据源

MS 的汇总数据来自 IMSGC 的 GWAS 研究，可从 IEU OpenGWAS 数据库获取（https://gwas.mrcieu.ac.uk/），其中包括 47 429 例 MS 患者和 68 374 例对照的欧洲血统个体的表型、基因型和临床信息（数据集 ID：ieu-b-18.vcf）。AIT、AIH 和 GD 的 GWAS 数据来源于芬兰数据库 FinnGen[24]（www.finngen.fi/en），其中 AIH 表型的 GWAS 汇总数据包括 1 991 例患者和 305 175 例对照（数据集 ID：finngen_R10_AUTOIMMUNE_HYPERTHYROIDISM），GD 表型的 GWAS 汇总数据包括 3 176 例患者和 409 005 例对照（数据集 ID：finngen_R10_E4_GRAVES_STRICT），AIT 表型的 GWAS 汇总数据包括 539 例患者和 349 717 例对照（数据集 ID：finngen_R10_E4_THYROIDITAUTOIM），见表 1。所有数据均为公开的 GWAS 汇总统计数据，因此不需要额外的伦理批准或知情同意。

1.3 遗传工具变量的选择

在选择工具变量以表示潜在的暴露因素与结局变量的因果关联的过程中，根据暴露的变化建立了不同的阈值。在全基因组关联数据库中，根据 $P<5\times10^{-8}$ 的阈值筛选与暴露因素显著相关的 SNPs[25]，考虑到 AITD 表型作为暴露因素时可取的 SNPs 数量较少，将暴露工具变量的 P 值设置为 5×10^{-5}，根据 $R^2<0.001$ 和 LD>10 000 kb 筛选独立的 SNPs，以减少潜在的连锁不平衡偏倚。MR Steiger test 用于排除因果方向不正确的 SNPs[26]。随后，本研究对暴露因素和结局变量变异的效应估计进行了标准化，并消除了任何具有不相容等位基因或回文 SNPs 的潜在 SNPs，并且计算了每个 SNPs 的 F 统计量值，计算公式为［β/SE］，F<10 的 SNPs 被认为是弱工具变量，并删除了这些 SNPs[27]。最后，本次研究根据 PhenoScanner（www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk）[28-29] 和相关文献手动去除了可能与混杂因素相关的 SNPs。

1.4 统计学分析

本研究采用了多种 MR 分析方法，以明确 MS 和 AITD 之间的因果关系，主要采用了随机效应逆方差加权法（inverse variance weighted，IVW）结合单个 SNPs 的因果效应研究 MS 与 AITD 的因果关联，该方法假设所有的工具变量均为有效工具变量，不考虑截距项的存

表 1 暴露因素与结局变量的数据来源

Table 1 Data sources for exposure factors and outcome variables

特征	数据库	种族	病例组（例）	对照组（例）	样本量（例）	数据库网址
多发性硬化症	国际多发性硬化症遗传学联盟	欧洲	47 429	68 374	115 803	http://gwas.mrcieu.ac.uk/
自身免疫性甲状腺功能亢进	芬兰数据库	欧洲	1 991	305 175	307 166	www.finngen.fi/en
Graves 病	芬兰数据库	欧洲	3 176	409 005	412 181	www.finngen.fi/en
自身免疫性甲状腺炎	芬兰数据库	欧洲	539	349 717	350 256	www.finngen.fi/en

在并且用截距方差的倒数作为权重进行模型拟合[30]。并且还对 P 值进行了错误发现率（FDR）校正来阐明统计学意义，减少多重比较的假阳性错误率，校正后的 $P<0.05$ 被认为是可能存在因果关联。采用 MR-Egger 回归法、加权中位数法、MR-Presso、加权模型作为补充方法以进行验证和稳定性检验。MR-Egger 回归法用结局方差的倒数作为权重进行拟合，评估暴露因素对结局变量的效应[31]。加权中位数法假设一半工具变量有效，分析暴露因素和结局变量之间的因果关联[32]。通过依次去除单个 SNPs 来执行 leave-one-out 分析，以避免单个 SNPs 的水平多效性引起的偏差。采用 Cochran Q 进行异质性检验，$P>0.05$ 表示不存在异质性。采用 MR-Egger 回归法进行多效性检验，截距项 $P<0.05$ 表明结果存在水平多效性。同时也采用新的校正最大似然法 - 多效性分析（cML-MA）、稳健校正轮廓评分（MR-RAPS）和去偏反方差加权法（dIVW）等方法进行数据分析来进一步提高结果的稳健性。cML-MA 可以排除由相关和不相关的多效性引起的偏差[33]。MR-RAPS 考虑了特殊的多效性，可以为许多弱工具变量的 MR 分析提供稳健的推断[34]。dIVW 消除了 IVW 方法的弱仪器偏差，在许多弱仪器下具有更强的稳健性[35]。所有分析均使用了 R 软件（版本 4.3.2）中的 TwoSample MR 包进行分析。

2 结果

2.1 MS 和 AITD 之间的正向 MR 分析

经过数据筛选，从 MS 数据中提取了 72 个与暴露显著相关的 SNPs，再从与 AIT 相关的工具变量中提取与暴露工具变量相匹配的 69 个 SNPs，经过 harmonise 后去除 7 个 SNPs（分别为 rs12434551，rs12478539，rs4808760，rs489615，rs4939490，rs720754，rs9393975），最终获得 62 个纳入分析的 SNPs。通过对该 62 个有效工具变量和 AIT 的因果效应进行评估，IVW 结果表明 MS 的发生与 AIT 的发病风险升高有关（OR=1.144，95%CI=1.029~1.272，P=0.013）。同时，在新的 MR 分析方法中也体现了两者之间的因果关联，结果分别为 cML-MA（OR=1.140，95%CI=1.022~1.273，P=0.019）、MR-RAPS（OR=1.139，95%CI=1.023~1.275，P=0.018）和 dIVW（OR=1.146，95%CI=1.031~1.275，P=0.012），且各个分析方法的效应方向都保持一致，通过 FDR 校正后其结果保持稳定。heterogeneity 异质性分析结果显示无显著异质性（Q-pval=0.356），MR-Egger 截距（P=0.359）和 MR-Presso（P=0.349）检验均表明不存在潜在的水平多效性，留一分析未显示任何异常 SNPs 值，且 Outlier-corrected 分析结果显示未检测到离群值，敏感性检验表明结果稳定。此外，IVW 方法发现 MS 与 AIH 和 GD 患病风险无显著相关性（$P>0.05$）。一致性结果可通过替代方法和重复分析得到验证，见表 2。

2.2 AITD 和 MS 之间的反向 MR 分析

在反向 MR 分析中，通过数据筛选和协调后，从 AIH 数据集中提取 51 个 SNPs，从 GD 数据集中提取 57 个 SNPs，从 AIT 数据集中提取 19 个 SNPs 作为暴露的工具变量进行 MR 分析。IVW 分析结果显示，遗传预测的 AIH（OR=0.994，95%CI=0.961~1.029，P=0.731）、GD（OR=0.964，95%CI=0.927~1.003，P=0.068）及 AIT（OR=1.006，95%CI=0.971~1.043，P=0.741）与 MS 之间无显著相关性。其余补充方法（MR-Egeer、Weighted median 等）均表明 AITD 与 MS 之间无显著相关性（$P>0.05$），敏感性检验显示未见其异质性和水平多效性，表明分析结果稳健。反向 MR 分析结果显示，AITD 与 MS 患病风险之间无显著关联，见表 3。

3 讨论

本研究使用了公开的 GWAS 汇总数据进行了双样本双向 MR 分析，以探究 MS 与各种 AITD（包括 AIT、AIH 和 GD）之间的因果关系。结果发现了暗示性的遗传证据，表明了 MS 的遗传易感性与 AIT 的风险增加有因果关联，而与 AIH 和 GD 没有因果关联。

先前多项关于 MS 与 AITD 之间关系的观察性流行病学研究结果不一致且存在混杂因素影响。一项荟萃分析，包括了 13 012 例 MS 病例和 56 850 例对照在内的 13 项研究发现 MS 患者患有甲状腺功能减退症的风险增加 129%[16]。此外，根据性别分层分析表明，与男性相比，患有 MS 的女性甲状腺疾病的患病率显著增加。一项包含 381 例 MS 患者的多中心回顾性病例对照研究表明，MS 与 HT 的风险相关[36]，本 MR 分析结果与之相似。另一项纳入 7 项研究的荟萃分析认为，AITD 是 MS 患者使用阿仑珠单抗治疗后的常见不良反应，该研究统计了 1 362 例 MS 患者经过阿仑珠单抗治疗后，新诊断的 AITD 的患病率为 33%，其中 GD 的比例最高，其次为 HT[37]。在一项评估 MS 患者自身免疫性疾病共病的发生率和患病率的系统评价中表明，最普遍合并的自身免疫性疾病是 AITD 和牛皮癣，其中，HT 的患病率较 GD 的患病率高，但在研究人群、研究方法和结果方面存在一定的异质性[38]。此外，另一项病例队列研究表明 MS 与 AITD 并无关联，与非 MS 人群相比，MS 患者发生 AIT 的风险相似[39]。在一项确诊为 MS 且未经治疗的患者与健康对照组的队列研究中发现，MS 患者中抗甲状腺抗体（包括抗过氧化物酶抗体和抗甲状腺球蛋白抗体）的阳性率比对照人群高出 5 倍[40]，建议对所有 MS 患者进行抗甲状腺抗体和 TSH 测定。仍有部分研究表明，MS 缓解期的疾病改善疗法可诱发或加重

表 2　多发性硬化症与自身免疫性甲状腺疾病的正向 MR 分析
Table 2　Positive MR analysis of multiple sclerosis on autoimmune thyroid diseases

暴露	结局	Nsnp	方法	*β*	*SE*	*OR*（95%*CI*）	*P* 值	PFDR 值	Q-pval 值	水平多效性检验	
										PMR-Egger 值	PMR-Presso 值
MS	AIH	60	逆方差加权法	0.072	0.043	1.074（0.988~1.168）	0.094	0.140	5.536×10^{-8}	0.089	—
			MR-Egger 回归法	-0.024	0.070	0.976（0.852~1.119）	0.073	0.790			
			加权中位数法	0.076	0.054	1.079（0.972~1.199）	0.155	0.232			
			加权模型	0.130	0.111	1.138（0.917~1.414）	0.246	0.369			
			稳健校正轮廓评分	0.112	0.036	1.119（1.043~1.200）	0.002	0.005			
			去偏反方差加权法	0.073	0.040	1.076（0.995~1.163）	0.067	0.100			
			校正最大似然法 - 多效性分析	0.151	0.049	1.163（1.056~1.282）	0.002	0.007			
MS	GD	57	逆方差加权法	0.038	0.037	1.039（0.966~1.116）	0.303	0.303	1.739×10^{-10}	0.262	—
			MR-Egger 回归法	-0.016	0.060	0.984（0.875~1.107）	0.790	0.790			
			加权中位数法	0.068	0.044	1.070（0.981~1.168）	0.126	0.232			
			加权模型	0.108	0.071	1.114（0.968~1.281）	0.137	0.369			
			稳健校正轮廓评分	0.080	0.029	1.083（1.023~1.146）	0.006	0.009			
			去偏反方差加权法	0.039	0.034	1.039（0.973~1.110）	0.254	0.254			
			校正最大似然法 - 多效性分析	0.104	0.046	1.110（1.015~1.214）	0.023	0.023			
MS	AIT	62	逆方差加权法	0.134	0.054	1.144（1.029~1.272）	0.013	0.039	0.356	0.359	0.349
			MR-Egger 回归法	0.068	0.090	1.070（0.897~1.277）	0.454	0.790			
			加权中位数法	0.086	0.088	1.090（0.916~1.296）	0.332	0.332			
			加权模型	0.031	0.083	1.031（0.876~1.213）	0.714	0.714			
			稳健校正轮廓评分	0.131	0.055	1.139（1.023~1.275）	0.018	0.018			
			去偏反方差加权法	0.137	0.054	1.146（1.031~1.275）	0.012	0.036			
			校正最大似然法 - 多效性分析	0.131	0.056	1.140（1.022~1.273）	0.019	0.023			

注：MR= 孟德尔随机化，MS= 多发性硬化症，AIH= 自身免疫性甲状腺功能亢进，GD=Graves 病，AIT= 自身免疫性甲状腺炎，Nsnp= 单核苷酸多态性数目，FDR= 错误发现率；—表示无相关数据。

甲状腺病变，在干扰素[22]治疗期间，甲状腺疾病家族史、女性、既往 AIT 病史被认为是甲状腺功能障碍和自身免疫的危险因素。

MS 和其他自身免疫性疾病之间的关联突出了遗传和环境暴露的影响，多项流行病学研究表明 MS 与基因、吸烟、维生素 D 低水平、阳光暴露时长、EB 病毒感染、肥胖和自身免疫系统异常等相关[1，41-42]，常与其他自身免疫性疾病合并，如 AITD、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠病等，这一现象被称为自身免疫共病。目前，MS 与 AITD 是否有共同的致病机制尚不完全明确，关于 MS 与 AITD 的相关性尚无统一定论。6 号染色体组织相容性抗原 HLA-DRB1*1501 被认为与 MS 相关，该基因与人体的免疫功能相关[43]，考虑 MS 与其他自身免疫性疾病可能具有相同的基因和环境暴露因素。家族内 MS 病例的聚集证明了 MS 的遗传易感性，DOBSON 等[15]的系统回顾结果发现，MS 患者的一级亲属患 MS 的风险显著增加，且合并甲状腺疾病的风险较正常对照组升高，各项研究均无明显异质性及发表偏倚。RUTH DOBSON 的研究还发现 MS 患者有甲状腺功能异常及甲状腺自身免疫性抗体异常，且甲状腺自身免疫性抗体异常多先发生于甲状腺功能异常，进一步说明 MS 与 AITD 可能有相同的遗传或环境易感机制。调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）是免疫调节细胞的重要组成部分，Tregs 数量的选择性减少或者 Tregs 抑制功能的减弱是自身免疫性疾病的特征[44]。近年来研究发现，外泌体的 miRNA 模式揭示了细胞的病理生理状况，与自身免疫性疾病相关。体内各种细胞产生外泌体及其 miRNA，在细胞间发挥重要通讯作用，一些特异性外泌体 miRNA 参与了 Treg 细胞的抑制功能[45]，使得自身免疫机制在遗传易感背景下发生。NOORBAKHSH 等[46]的研究表明外泌体 miRNA 在多发性硬化患者及非多发性硬化患者的大脑中存在显著差异，miRNA 可调节 MS 患者的 T 细胞表型和致病性 T 细胞的分化。在 AITD 患者的血浆中，miR-146a 和 miR-155 水平较健康对照组明显升高，而随着疾病的病程变化，表达不同的 miRNA 模式。外泌体 miRNAs 与组织病理生理之间存在关联，可能作为自身免疫性疾病临床发展和预后的生物学标志物。

本研究具有以下显著优点：首先，首次采用了双向 MR 分析来探讨 MS 与 AITD 的因果关系，这可以在很



表 3 多发性硬化症与自身免疫性甲状腺疾病的反向 MR 分析
Table 3 Reverse MR analysis of multiple sclerosis on autoimmune thyroid diseases

暴露	结局	Nsnp	方法	β	SE	OR（95%CI）	P 值	PFDR 值	Q-pval 值	水平多效性检验	
										PMR-Egger 值	PMR-Presso 值
AIH	MS	51	逆方差加权法	-0.006	0.017	0.994（0.961~1.029）	0.731	0.741	0.088	0.095	—
			MR-Egger 回归法	0.056	0.040	1.058（0.977~1.145）	0.171	0.171			
			加权中位数法	0.010	0.026	1.010（0.960~1.063）	0.687	0.811			
			加权模型	0.069	0.036	1.071（0.999~1.148）	0.059	0.176			
			稳健校正轮廓评分	-0.007	0.018	0.993（0.959~1.028）	0.697	0.846			
			去偏反方差加权法	-0.006	0.018	0.994（0.959~1.030）	0.733	0.741			
			校正最大似然法 - 多效性分析	-0.010	0.025	0.990（0.943~1.038）	0.669	0.694			
GD	MS	57	逆方差加权法	-0.036	0.020	0.964（0.927~1.003）	0.068	0.205	0.330	0.103	—
			MR-Egger 回归法	-0.123	0.056	0.884（0.792~0.987）	0.032	0.096			
			加权中位数法	-0.039	0.029	0.962（0.908~1.018）	0.181	0.543			
			加权模型	0.021	0.056	1.021（0.916~1.139）	0.705	0.849			
			稳健校正轮廓评分	-0.041	0.023	0.960（0.917~1.004）	0.077	0.230			
			去偏反方差加权法	-0.038	0.021	0.963（0.924~1.003）	0.068	0.204			
			校正最大似然法 - 多效性分析	-0.040	0.022	0.960（0.919~1.003）	0.070	0.211			
AIT	MS	19	逆方差加权法	0.006	0.018	1.006（0.971~1.043）	0.741	0.741	0.628	0.073	0.615
			MR-Egger 回归法	0.118	0.061	1.125（0.998~1.268）	0.072	0.107			
			加权中位数法	0.006	0.027	1.006（0.955~1.061）	0.811	0.811			
			加权模型	0.007	0.034	1.007（0.942~1.076）	0.849	0.849			
			稳健校正轮廓评分	0.004	0.020	1.004（0.965~1.045）	0.846	0.846			
			去偏反方差加权法	0.006	0.019	1.006（0.969~1.045）	0.741	0.741			
			校正最大似然法 - 多效性分析	0.008	0.019	1.008（0.971~1.046）	0.694	0.694			

注：—表示无相关数据。

大程度上减少了混杂因素的影响以及因果关系的颠倒，同时弥补了罕见疾病由于无法收集大量样本而导致前瞻性队列研究难以进行的缺陷。其次，选择的 SNPs 与 MS 具有较强的相关性，每次 MR 分析所提取的 SNPs 数量和每个工具变量的稳健估计效应（所有 F 统计量 >10）确保了研究的统计功效。最后，进行了多个敏感性分析，如 Cochran Q 检验、MR-Presso、MR-Egger 回归和留一法检验来确定因果关系的一致性。

同时，本研究也存在一定的局限性：首先，由于 GWAS 数据库仅包含 AIT、AIH 和 GD 的数据集，因此本研究只能解释 MS 与其之间的因果关系，不适用于其他类型的 AITDS。其次，目前所研究的 MS 及 AITDS 患者均是欧洲血统，限制了本研究结果对于其他非欧洲血统人群的普遍性，需要在其他非欧洲人群中进一步研究来验证本次研究结果。最后，本研究仅表明了暴露因素 MS 和结局变量 AIT、AIH 及 GD 之间的因果关系，并未深入探讨其相关抗体及其他代谢产物与疾病之间的因果关系。

综上所述，该 MR 分析表明，MS 患者发生 AIT 的风险增高，但与 AIH 和 GD 无关。研究结果提示临床医生在对 MS 患者进行病情监测和管理时，应更加关注其甲状腺功能和自身免疫性甲状腺疾病的发生情况。通过定期检测甲状腺自身免疫性抗体及甲状腺功能，可以及早发现 AIT，从而避免或减轻其对患者健康的影响。了解 MS 与 AIT 之间的因果关系，有助于为 MS 患者制定个体化的治疗方案。例如，在治疗 MS 的过程中，应考虑到患者可能存在的 AIT 风险，避免使用可能加重甲状腺疾病或干扰甲状腺功能的药物。同时，对于已经发生 AIT 的 MS 患者，可以结合两种疾病的病理机制，采取联合治疗策略，以更好地控制病情。在未来的研究中，MS 与 AITD 的潜在机制和共同途径有待发现。

作者贡献：张书岑提出主要研究目标，负责研究的构思与设计，研究的实施，进行数据的收集与整理，统计学处理，图、表的绘制与展示，撰写论文；徐积兄负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

张书岑 https://orcid.org/0009-0006-1204-1311

参考文献

[1] WANG L F，WANG F S，ERIC GERSHWIN M. Human autoimmune diseases：a comprehensive update[J]. J Intern Med，2015，278(4)：369-395. DOI：10.1111/joim.12395.

[2] XIAO Z X, MILLER J S, ZHENG S G. An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases [J] . Autoimmun Rev, 2021, 20 (2) : 102743. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102743.
[3] BIEBER K, HUNDT J E, YU X H, et al. Autoimmune pre–disease [J] . Autoimmun Rev, 2023, 22 (2) : 103236. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103236.
[4] ANTONELLI A, FERRARI S M, CORRADO A, et al. Autoimmune thyroid disorders [J] . Autoimmun Rev, 2015, 14 (2) : 174–180. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
[5] BARTALENA L, PIANTANIDA E, GALLO D, et al. Management of Graves' hyperthyroidism: present and future [J] . Expert Rev Endocrinol Metab, 2022, 17 (2) : 153–166. DOI: 10.1080/17446651.2022.2052044.
[6] RAGUSA F, FALLAHI P, ELIA G, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy [J] . Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33 (6) : 101367. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367.
[7] KUŚ A, CHAKER L, TEUMER A, et al. The genetic basis of thyroid function: novel findings and new approaches [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 (6) : dgz225. DOI: 10.1210/clinem/dgz225.
[8] FERRARI S M, RAGUSA F, ELIA G, et al. Precision medicine in autoimmune thyroiditis and hypothyroidism [J] . Front Pharmacol, 2021, 12: 750380. DOI: 10.3389/fphar.2021.750380.
[9] ELIA G, FALLAHI P, RAGUSA F, et al. Precision medicine in Graves´ disease and ophthalmopathy [J] . Front Pharmacol, 2021, 12: 754386. DOI: 10.3389/fphar.2021.754386.
[10] MARCUS R. What is multiple sclerosis? [J] . JAMA, 2022, 328 (20) : 2078. DOI: 10.1001/jama.2022.14236.
[11] KOCH–HENRIKSEN N, MAGYARI M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis [J] . Nat Rev Neurol, 2021, 17 (11) : 676–688. DOI: 10.1038/s41582–021–00556–y.
[12] DOBSON R, GIOVANNONI G. Multiple sclerosis – a review [J] . Eur J Neurol, 2019, 26 (1) : 27–40. DOI: 10.1111/ene.13819.
[13] SHI K B, LI H D, CHANG T, et al. Bone marrow hematopoiesis drives multiple sclerosis progression [J] . Cell, 2022, 185 (13) : 2234–2247.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2022.05.020.
[14] NOCITI V, ROMOZZI M. Multiple sclerosis and autoimmune comorbidities [J] . J Pers Med, 2022, 12 (11) : 1828. DOI: 10.3390/jpm12111828.
[15] DOBSON R, GIOVANNONI G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta–analysis [J] . J Neurol, 2013, 260 (5) : 1272–1285. DOI: 10.1007/s00415–012–6790–1.
[16] GAUTAM S, BHATTARAI A, SHAH S, et al. The association of multiple sclerosis with thyroid disease: a meta–analysis [J] . Mult Scler Relat Disord, 2023, 80: 105103. DOI: 10.1016/j.msard.2023.105103.
[17] MAGYARI M, SORENSEN P S. Comorbidity in multiple sclerosis [J] . Front Neurol, 2020, 11: 851. DOI: 10.3389/fneur.2020.00851.
[18] NIEDERWIESER G, BUCHINGER W, BONELLI R M, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non–immune thyroid disease in multiple sclerosis [J] . J Neurol, 2003, 250 (6) : 672–675. DOI: 10.1007/s00415–003–1053–9.
[19] RAMAGOPALAN S V, DYMENT D A, VALDAR W, et al. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population–based study [J] . Lancet Neurol, 2007, 6 (7) : 604–610. DOI: 10.1016/S1474–4422(07)70132–1.
[20] BOWDEN J, HOLMES M V. Meta–analysis and mendelian randomization: a review [J] . Res Synth Methods, 2019, 10 (4) : 486–496. DOI: 10.1002/jrsm.1346.
[21] BURGESS S, DAVIES N M, THOMPSON S G. Bias due to participant overlap in two–sample Mendelian randomization [J] . Genet Epidemiol, 2016, 40 (7) : 597–608. DOI: 10.1002/gepi.21998.
[22] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY SMITH G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J] . BMJ, 2018, 362: k601. DOI: 10.1136/bmj.k601.
[23] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization [J] . JAMA, 2017, 318 (19) : 1925. DOI: 10.1001/jama.2017.17219.
[24] KURKI M I, KARJALAINEN J, PALTA P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well–phenotyped isolated population [J] . Nature, 2023, 613 (7944) : 508–518. DOI: 10.1038/s41586–022–05473–8.
[25] LAWLOR D A, HARBORD R M, STERNE J A C, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology [J] . Stat Med, 2008, 27 (8) : 1133–1163. DOI: 10.1002/sim.3034.
[26] HEMANI G, TILLING K, DAVEY SMITH G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data [J] . PLoS Genet, 2017, 13 (11) : e1007081. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007081.
[27] BURGESS S, THOMPSON S G, CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J] . Int J Epidemiol, 2011, 40 (3) : 755–764. DOI: 10.1093/ije/dyr036.
[28] STALEY J R, BLACKSHAW J, KAMAT M A, et al. PhenoScanner: a database of human genotype–phenotype associations [J] . Bioinformatics, 2016, 32 (20) : 3207–3209. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw373.
[29] KAMAT M A, BLACKSHAW J A, YOUNG R, et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype–phenotype associations [J] . Bioinformatics, 2019, 35 (22) : 4851–4853. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz469.
[30] BURGESS S, SCOTT R A, TIMPSON N J, et al. Using published data in mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors [J] . Eur J Epidemiol, 2015, 30 (7) : 543–552. DOI: 10.1007/s10654–015–0011–z.
[31] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through egger regression [J] . Int J Epidemiol, 2015, 44 (2) : 512–525. DOI: 10.1093/ije/dyv080.
[32] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al.



Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator［J］. Genet Epidemiol，2016，40（4）：304-314. DOI：10.1002/gepi.21965.

［33］YIN Q Y，ZHU L. Does co-localization analysis reinforce the results of Mendelian randomization?［J］. Brain，2024，147（1）：e7-e8. DOI：10.1093/brain/awad295.

［34］YU K，CHEN X F，GUO J，et al. Assessment of bidirectional relationships between brain imaging-derived phenotypes and stroke：a Mendelian randomization study［J］. BMC Med，2023，21（1）：271. DOI：10.1186/s12916-023-02982-9.

［35］YE T，SHAO J，KANG H. Debiased inverse-variance weighted estimator in two-sample summary-data Mendelian randomization［J］. Ann Statist，2021，49（4）. DOI：10.1214/20-aos2027.

［36］WAWRZYNIAK S，RAKOCA M，KUŁAKOWSKA A，et al. Multiple sclerosis and autoimmune diseases - a case control study［J］. Neurol Neurochir Pol，2023，57（4）：344-351. DOI：10.5603/PJNNS.a2023.0038.

［37］SCAPPATICCIO L，CASTELLANA M，VIRILI C，et al. Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis：a systematic review and meta-analysis［J］. J Endocrinol Invest，2020，43（2）：219-229. DOI：10.1007/s40618-019-01105-7.

［38］MARRIE R A，REIDER N，COHEN J，et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis［J］. Mult Scler，2015，21（3）：282-293. DOI：10.1177/1352458514564490.

［39］MARRIE R A，YU B N，LEUNG S，et al. The incidence and prevalence of thyroid disease do not differ in the multiple sclerosis and general populations：a validation study using administrative data［J］. Neuroepidemiology，2012，39（2）：135-142. DOI：10.1159/000339757.

［40］MUNTEIS E，CANO J F，FLORES J A，et al. Prevalence of autoimmune thyroid disorders in a Spanish multiple sclerosis cohort［J］. Eur J Neurol，2007，14（9）：1048-1052. DOI：10.1111/j.1468-1331.2007.01882.x.

［41］PIERROT-DESEILLIGNY C，SOUBERBIELLE J C. Vitamin D and multiple sclerosis：an update［J］. Mult Scler Relat Disord，2017，14：35-45. DOI：10.1016/j.msard.2017.03.014.

［42］ASCHERIO A. Environmental factors in multiple sclerosis［J］. Expert Rev Neurother，2013，13（12 Suppl）：3-9. DOI：10.1586/14737175.2013.865866.

［43］CONSORTIUM I M S G，Wellcome Consortium 2，SAWCER S，et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis［J］. Nature，2011，476（7359）：214-219. DOI：10.1038/nature10251.

［44］DEJACO C，DUFTNER C，GRUBECK-LOEBENSTEIN B，et al. Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases［J］. Immunology，2006，117（3）：289-300. DOI：10.1111/j.1365-2567.2005.02317.x.

［45］MIRZAEI R，ZAMANI F，HAJIBABA M，et al. The pathogenic，therapeutic and diagnostic role of exosomal microRNA in the autoimmune diseases［J］. J Neuroimmunol，2021，358：577640. DOI：10.1016/j.jneuroim.2021.577640.

［46］NOORBAKHSH F，ELLESTAD K K，MAINGAT F，et al. Impaired neurosteroid synthesis in multiple sclerosis［J］. Brain，2011，134（Pt 9）：2703-2721. DOI：10.1093/brain/awr200.

（收稿日期：2024-09-05；修回日期：2025-01-15）
（本文编辑：康艳辉）